Les hormones stéroïdes

I- Introduction :

Exemples sur les stéroïdes :

- Cholestérol libre (estérifié => lipide et non stéroïde)
- Vitamine D
- Sels biliaires
- Hormones stéroïdes

Les Ĥ stéroïdes enveloppent (5 classes, 3familles)

- A-) Stéroïdes sexuelles :

1- Androgènes : Testostérone 19 C
2- Estrogènes : Œstradiol 18 C
3- Progestagène : Progestérone 21 C

- B-) 4- Glucocorticoïdes : Cortisol 21 C
- C-) 5- Minéralocorticoïdes : Aldostérone 21C

✓ Rôles :

➢ Stéroïdes sexuels

- Apparition des caractères sexuels et leur maintien à la puberté
- Fonction de reproduction : gamétogenèse et maintien de la grossesse
- Développement osseux

➢ Glucocorticoïdes :

- Métabolisme : protéique, glucidique, lipidique
- Immunité
- Inflammation

➢ Minéralocorticoïdes :

- Equilibre hydrominéral

R ! Les stéroïdes peuvent être des hormones ou des précurseurs d'hormones *(Progestérone)*

✓ Définitions :

- Molécules lipidiques : Pouvant traverser la mb (R-nucléaire)
- Noyaux **stérane :** **Cyclo-pentano-perhydro-phénantrène** : 17C : dérivé du noyau **cholestane** dérivé lui-même du **cholestérol** => précurseur des Ĥ stéroïdes

R ! Stérane n'existe pas dans l'organisme : Les Ĥ dérivent du **cholestane :** Squelette qui se trouve dans de nombreux stéroïdes dont le cholestérol

✓ Caractéristiques communes :

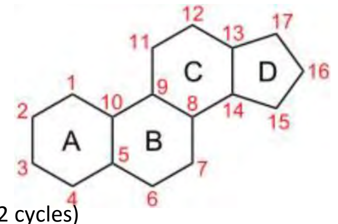
- Même filiation métabolique : Dérivent toutes du **cholestérol** : structuralement apparenté
  Mais ont des rôles **toujours différents**
- Puissants messagers qui régulent des fonctions physiologiques essentiels
- R- nucléaires : jouant le rôle de facteurs de transcriptions

II- Structure de base et nomenclature :

Stérane : 4 cycles :

- 3-Hexane : A, B, C
- 1-Pentane : D

6 carbones asymétriques :
5,10, 8, 9,13 et 14 (commun à 2 cycles)



Explications sur la numérotation des noyaux stéroïdes :

- Le sommet de A : 1, puis on prend le sens contraire des aiguilles d'une montre : De 1 à 10 (Le carbone 10 est commun aux cycles A et B)
- 3ième cycle : dans le sens des aiguilles
- 4ième cycle : sens inverse

Les Ĥ stéroïdes dérivent toutes du noyau stérane après il y a :

- Fixation de radicaux oxygénés
- Désaturation
- Fixation de chaines latérales

✓ Nomenclature des noyaux :

Stérane : Structure de base (C +H)
Stérène : Stérane + **une double liaison**
(Sois sur A Sois sur B) :

➢ Cycle A : 3 doubles liaisons possibles
  Si 1 seul : **toujours C_4=C_5**
➢ Cycle B : 1 seul **toujours C_5=C_6**

=> Les œstrogènes ont 3 doubles liaisons, les autres 1 seule

Stérol : Stérane + fonction hydroxyle (OH) (sur le C3)

➢ Prends le préfix hydroxyle (Ex : Di-hydroxy-cholestérol..) ou le suffixe ol

Stérone : Stérane + fonction cétone (c=o)

➢ Prends le préfixe oxo ou le suffixe one

✓ Selon le nombre de Carbonne :

Stérane (Gonane) : C17
↓ + 1C
Estrane C18
Œstrogène
↓ + 1C
Androstane C19
Androgènes
↓ + 2C
Prégnane C21
Progestérone, cortisol, aldostérone
↓ + 3C
Cholane C24
Acides biliaires
↓ + 3C
Cholestane C27
Cholestérol
Vitamine D

R ! Il n'existe pas d'Ĥ stéroïdes à 20C,22…

✓ Structure : Le prof' à dit pas de quest' ici : voir diapo

Estrane : Les œstrogènes dérivent toutes des noyaux
Estrane : Le C18 est ajouté au niveau du C13
L'hydrogène du C13 sera remplacé par un CH3

Fonctions nécessaire pour l'activité des œstrogènes :
- Le noyau aromatique (benzène)
- La fonction hydroxyle (OH) en C3

- Estradiol :
  OH sur C17 et C3 (DI ol)
  Ajout de 3 doubles liaisons sur le cycle A
- Œstrone :
  Réduction de l'estradiol en C17 :
  OH -> (=O) Fonction cétone
- L'ostiole :
  Comme l'estradiol, mais avec une fonction alcool en + sur le C16 (TRI ol)

Androstane : Androgène : C19 : toujours sur C10

Fonctions nécessaires à l'activité des androgènes :
- le noyau stéroïde est essentiel pour l'activité
- la fonction cétone(C=O) en C3
- la double liaison en C4 – C5

- Testostérone :
  OH sur C17
  Double liaison entre C4 et C5
  Fonction ester sur C3
- Androstènedione : **Carrefour : très important**
  Même structure que le testostérone avec
  Déshydrogénation de C17 : Fonction cétone sur C17
- DHEA : Dé-Hydro-épi-Androstérone
  Même structure que l'Androstènedione :
  Changement de la double liaison : de 4-5 elle passe à 5-6 : et le C3 gagne un hydrogène
  R ! La forme de réserve : c'est la même structure, avec une fonction soufré sur le C3

Prégnane : C20 sur C17 et C21 sur C20
3 Ĥ de familles différentes :

- Cortisol :
  Hydroxyle sur C21, C17
  C20 fonction cétone
  Pour le cycle A : cétone sur C3
  Double liaison entre 4 et 5
  Cycle C : OH sur C11
- Cortisone :
  Même structure que le cortisol, avec déshydrogénation de C11
- Aldostérone :
  Même structure que le Cortisol
  C17 n'a plus rien, C18 : fonction cétone

Progestérone : Il n'a plus rien sur C21, C18, C11…

Cholestane : Cholestérol :C22 sur le C20
Après un radical jusqu'à C27 (C27 et 26 se collent sur le 25 en forme de V)

III- Métabolisme :

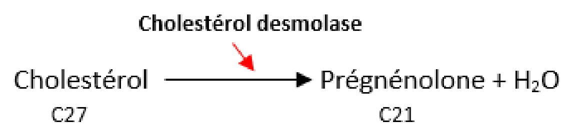
Le précurseur : cholestérol puis les Ĥ ∑é varient selon les organes (enzymes qu'ils contiennent)

✓ Les organes stéroïdogènes :

- **Testicules :** Androgènes
- **Ovaires :** Œstrogènes et progestagènes
- **La cortico-surrénale** :
→ Zone glomérulée : Minéralocorticoïdes (Aldostérone)
→ Zone fasciculée : Glucocorticoïdes (Cortisol)
→ Zone réticulée : Androgènes surrénaliens (Androstènedione et DHEA)
- **Placenta :** Convertit des précurseurs en provenance du sang maternel
- **Cerveau** : Fabrique des neuro-stéroïdes
- **Tissu adipeux** : Fabrique en cas d'obésité des œstrogènes

L'Etapes communes : dans tous les organes :
Elle est **Intramitochondrial** :

✓ Biosynthèse du noyau **Prégnénolone** :



Cholestérol desmolase ou CYP 450 SCC (slide chaine clivée) : Complexe enzymatiques : 2 hydroxylation suivi d'un clivage
20-22 desmolase, 20 hydroxylase, 22 hydroxylase

Une desmolase : Coupe les liaisons C-C
Pour qu'elle agisse, il faut que le cholestérol soit fragilisé grâce à 2 hydroxylation :
Présence de 2 hydroxylase : 20 hydroxylase et 22 hydroxylase



- Réaction irréversible et enzyme allostérique
- **Zone de régulation : étape limitante**
- Commune a toutes les ĤS
- Localisation de l'enzyme : ubiquitaire :
  Cortex surrénale, Thèque interne, ȼ de Leydig, ȼ glial du cerveau
  Au niveau de la **mb interne de la mitochondrie**

✓ Origine, localisation et adressage du cholestérol

Cholestérol	**Exogène ≈ 95% : Hépatique :** transporté par **LDL et HDL**	**Endogène : de Novo <1% :**	**Cholestérol de réserve : ≈ 5% :** Gouttelettes lipidiques
Remarques	Après endocytose	À partir de l'acétyle COA au niveau des T. stéroïdogènes : en cas de manque en apport)	Estérifié : Grâce à l'Hormone sensitive lipase (**HSL**) : cytosolique pour donner du cholestérol **libre** (C3 libre)
Localisation	**Cytoplasme**	**RE**	Forme de réserve : Mb cytoplasmique
Adressage	Il y'a transfert du cholestérol jusqu'à la MB mitochondrial externe : La réaction commune se fait au niveau de la mitochondrie (organite autonome, provient de la mère)		
Voies	Vésiculaire		Non vésiculaire
⇨	Endosomes et lysosomes : Après Internalisation des LDL (LDL-R) : Le contenue des LDL dont le cholestérol passe dans le système endosomal Endosomes tardifs/lysosomes → MB mito' externe Protéine a domaine START **MLN-64**	Novo : Fait intervenir : Endosomes, Lysosomes, RE RE → GOLGI → MB mito' externe Protéine d'adressage : **PAP7** R ! Ce cholestérol peut aussi diffuser **passivement** du RE vers la mitochondrie	Cholestérol libre → MB mito' externe Cytosol Transporteur : lipids binding protéines : ex : Stérol carrier protéine 2 **SCP2**

Vu que la première étape est intra-mito, c'est pour ça que le cholestérol doit être adressé au niveau de la mitochondrie, qu'il va ensuite traverser

✓ Traversé de la mitochondrie :

La mitochondrie présente :

1- Mb externe : Protège contre les agressions
2- Espace intermembranaire : même composé que le cytoplasme (mais dépourvu de bactéries..)
3- Mb interne

Le cholestérol traverse les mb grâces aux **translocases** regroupé sous le nom de : **START**

- 1 ⟶ 2 : Protéine STAR[1] translocase
- 2 ⟶ 3 : STAR
- 3 ⟶ L'intérieur : à cette étape, le cholestérol est transformé en Prégnénolone

[1]*Steroïdogenic Acute Regulatory Peptide*

Ce transfert fait intervenir :

- 2 protéines de la M.M.Externe :
  TSPO une translocase *peripheral benzodiazépine réceptor*
  VDAC *Voltage-dependent anion channel*
- Une protéine de la M.M.Interne :
  ANT *adenine nucleotide transporter*

R !

- **Dans la matrice mitochondrial : On trouve le prégnénolone et non le cholestérol**

La localisation ȼair de la stéroïdogenèse : Varie :
Se passe entre la **mitochondrie** et le **REL** en fonction des besoins en **Enzyme, O_2** et en **$NADPH/H^+$**

⇨ La 1^{ière} étape : Intramitochondrial, Ensuite : Le prégnénolone quitte la mito' pour aller au REL

R !
Rôle des NADP : - Bio ∑ et Protection des GR*
Il n'y pas de ∑ d'énergie comme pour les NAD

OH -> cétone : réduction de la fonction hydroxyle
Cétone -> OH : oxydation de la fonction cétone
$NADH/H^+$ -> NAD : déshydrogénations du cofacteur et formation de NAD

✓ Les enzymes du métabolisme :

⇨ **Hydroxylases** : Pour ajouter un OH
- En présence d'O_2 et de **NADPH/H⁺**

⇨ **Déshydrogénase** : OH -> C=O
- Perte d'électron et présence d'un couple oxydant/réducteur entre : Enzyme/co-enzyme **NAPH/H⁺** ; Substrat-oxygène

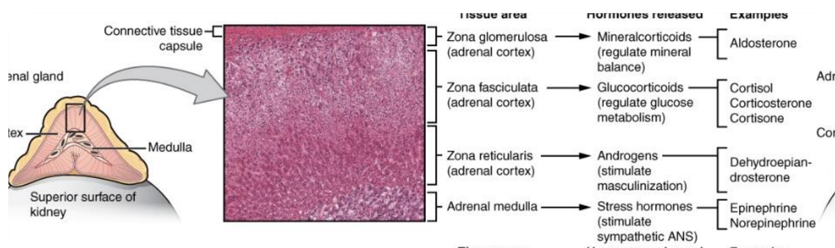
⇨ **Isomérisation** : pour changer la position de la double liaison : Passe de C5-6 à C4-5
- Enzyme : **Δ 4-5 isomérase**

R ! Vu que l'œstrogène a 3 doubles liaisons : l'enzyme sera **L'aromatase** et non l'isomérase :
- L'isomérase **change** la position de la double liaison
- L'aromatase **ajoute** une double liaison : pour former **le cyclé aromatique**

⇨ **Desmolase** :
- Couple la liaison C-C mais a besoin d'une hydroxylation préalable

⇨ **Lyases :** Coupe la liaison C-C
- Mais n'a pas besoin d'hydroxylation préalable

R ! Les enzymes qui existent dans l'une des zones de la corticosurrénale peuvent exister aussi dans les 2 autres zones



R ! la médullosurrénale sécrète tous ce qui est transmetteur : dopamine, noradrénaline..

Toute enzyme à l'intérieur de la mito' est appelé **cytochrome** (ou mono-oxygénase) : elles ont besoins **d'oxygène** et de **co-enzyme** : 450 parce qu'elle absorbe à cette longueur d'onde

I- Les minéralocorticoïdes :

- Aldostérone

Dérive du noyau Prégnane C21

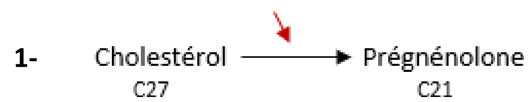
→ Zone tissulaire : Corticosurrénal :

Zone Glomérulée du cortex des glandes surrénales

→ Localisation ȼair :
- 2 REL
- 3 Mitochondrie

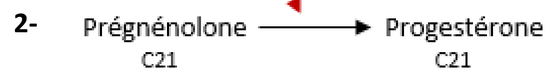
Rappel : Réaction irréversible : *Une seule flèche*

Cholestérol desmolase : CYP450 scc

1-


Mitochondrie

3 β HSD

2-


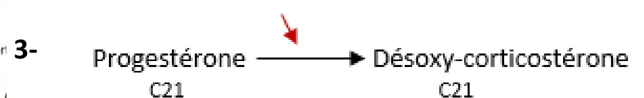
REL

3 β HSD (hydroxy stéroïde déshydrogénase) : Complexe enzymatique :
- **Déshydrogénase** En C3
- **Isomérase** Δ (entre 4 et 5 : passe de 5-6 à 4-5)

Il existe **2 iso-formes** de l'enzyme : **Ubiquitaire** :
- 3 β HSD **type 1** : peau, placenta, glande mammaire, cerveau (ȼ gliales)
- 3 β HSD **type 2** : cortex surrénalien, ovaire (thèque interne), testicules (cellule de Leydig)

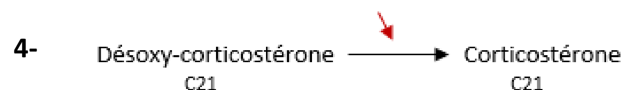
R ! La progestérone à deux effets selon sa localisation :
- **Précurseurs** : Corticosurrénal
- **Hormone** : Ovaire/testicule

C21 Hydroxylase : CYP450-21

3-


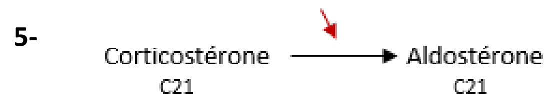
REL
- Zone glomérulaire et fasciculé

11 β Hydroxylase : CYP450-11 β

4-


Mitochondrie
- Zone glomérulée et fasciculé

18 Hydroxylase : Aldostérone synthase

5-


Mitochondrie
- ***Zone glomérulée UNIQUEMENT***
- **La 18 Hydroxylase : Propre à l'aldostérone**

II- Les Glucocorticoïdes :

- Cortisol 95% de leurs activités
- Cortisone : 5%
- Desoxy-cortisol : <1%

Leurs effets sont différents..

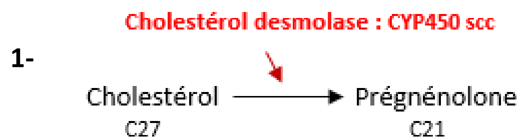
Dérive du noyau Prégnane C21

→ Zone tissulaire : Corticosurrénal :
Zone Fasciculé du cortex des glandes surrénales

→ Localisation ȼair :
- 3 REL
- 2 Mitochondrie

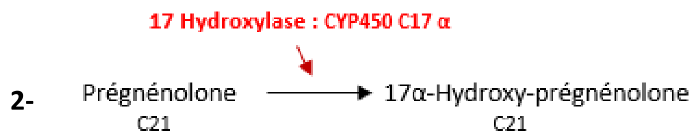
Il existe 2 voies permettant cette ∑ qui ne diffèrent qu'au niveau de la 2ième réaction (voir schéma)

1-



Mitochondrie

2-

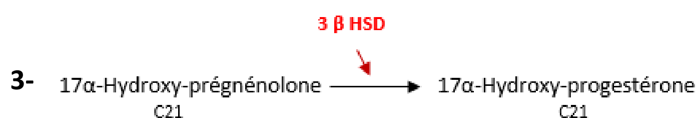


Nous n'avons pas changé la position de la double liaison

REL

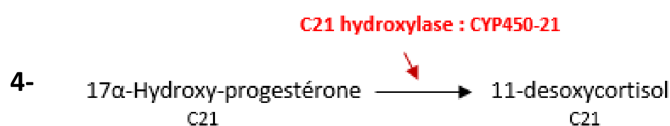
- *Cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, ȼ de Leydig des testicules, les ȼ gliales (cerveau)*

3-



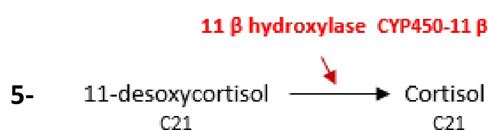
REL

4-



REL

5-

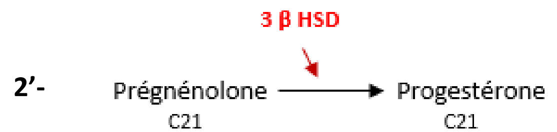


Mitochondrie

Pour passer du cortisol au cortisone, on réduit..

La 2ième voie :

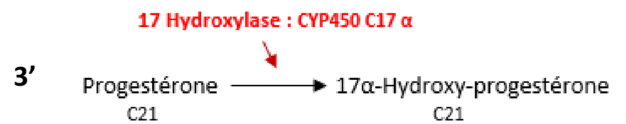
2'-



REL

Nous avons changé la position de la double liaison

3'



REL

Après on continue les étapes..

17α-Hydroxy-progestérone *:*
Carrefour métabolique : infertilité

III- Les hormones sexuelles :

- Androgènes : C19
  - DHEA ou DHEA sulfate
  - Androstènedione, Androstènediol
  - Testostérone, Di-hydro-testostérone
- Estrogènes : C18
  - Estrone
  - Estrone sulfate
  - Estradiol
  - Estriol
- Progestérone 21

Zone tissulaire : Gonades

- **Ovaire**
  Les ȼ de la thèque interne, les ȼ de la granulosa
- **Testicule**
  Les cellules Leydig, les cellules de Sertoli
- **Zone réticulé**
  Pour les 2 sexes
- **Placenta**

Il existe des voies majeurs et des voies mineurs..

A- Androgènes : C19

➢ Androgènes surrénaliens : C19

Zone réticulé

Cholestérol desmolase : CYP450 scc

1- Cholestérol (C27) → Prégnénolone (C21)

Mitochondrie

17 Hydroxylase : CYP450 C17 α

2- Prégnénolone (C21) → 17α-Hydroxy-prégnénolone (C21)

REL

- Cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, ȼ de Leydig des testicules, les ȼ gliales (cerveau)

17-20 lyase

3- 17α-Hydroxy-prégnénolone (C21) → DHEA (C19)

REL

- *Cortex surrénalien, thèque interne de l'ovaire, ȼ de Leydig des testicules, les ȼ gliales (cerveau)*

Après l'action d'une lyase il y'a toujours formation d'une fonction cétone

DHEA = Déshydro-épiandrostérone :

Précurseur principale du reste (testostérone..)

Stocké s/f d'hormone inactive : Sulfate de DHEA

Au niveau du C3 : Hydrosoluble, forme **prépondérante**

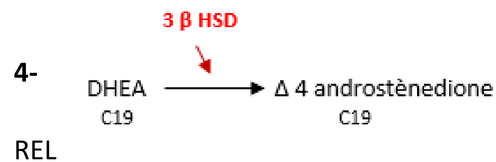
Sulfaté : ½ dans le **Foie**
½ dans la **Corticosurrénal**

⇨ Forme de réserve : dans le foie

*Le sulfate à été choisis parce que c'est le plus **stable** : provient des AA soufré, placé au niveau de C3*

- Pour ajouter le sulfate : **Sulfo-transferase**
- Pour enlever le sulfate : **Sulfatase**

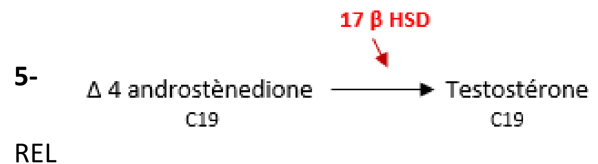
4-



REL

On à changer de place de la position de la double liaison

5-



REL

R ! Différence entre : 3 β HSD et 17 β HSD :

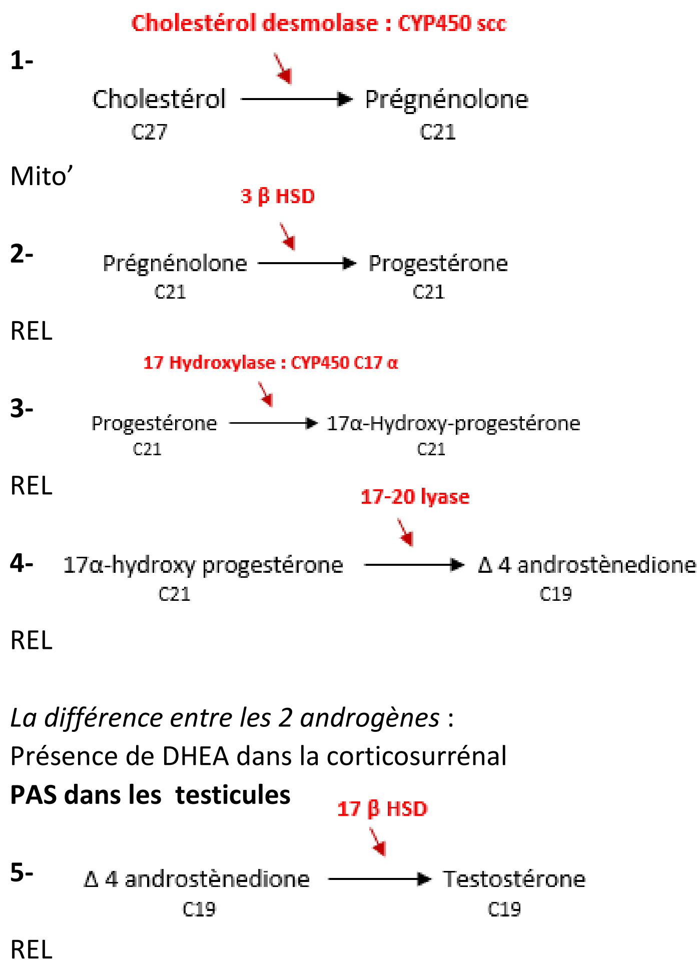
- La β 3 : **complexe** :
  Déshydrogénase + isomérase
- La β 17 : **déshydrogénase** <u>seulement</u>

C'est une voie commune à l'homme et à la femme : Formation d'androgènes surrénaliens

➢ Androgènes testiculaires : C19

Ȼ de Leydig du tissu interstitiel

Les ȼ de Sertoli : rôle de nutrition pour la spermatogenèse



La différence entre les 2 androgènes :
Présence de DHEA dans la corticosurrénal
PAS dans les testicules

La **testostérone** : c'est un précurseur (pro-Ĥ) **inactif** :
Sa forme active : **Di-hydro testostérone** :
Par la **5α réductase**

Ça se passe : Femme : Foie
Homme : Foie + testicules

Les androgènes surrénaliens s'activent dans le foie
Les androgènes testiculaires s'activent dans les testicules

↘ des androgènes => Responsables de la ménopause (chez la femme) et de l'andropause (chez l'homme)

B- Les œstrogènes :

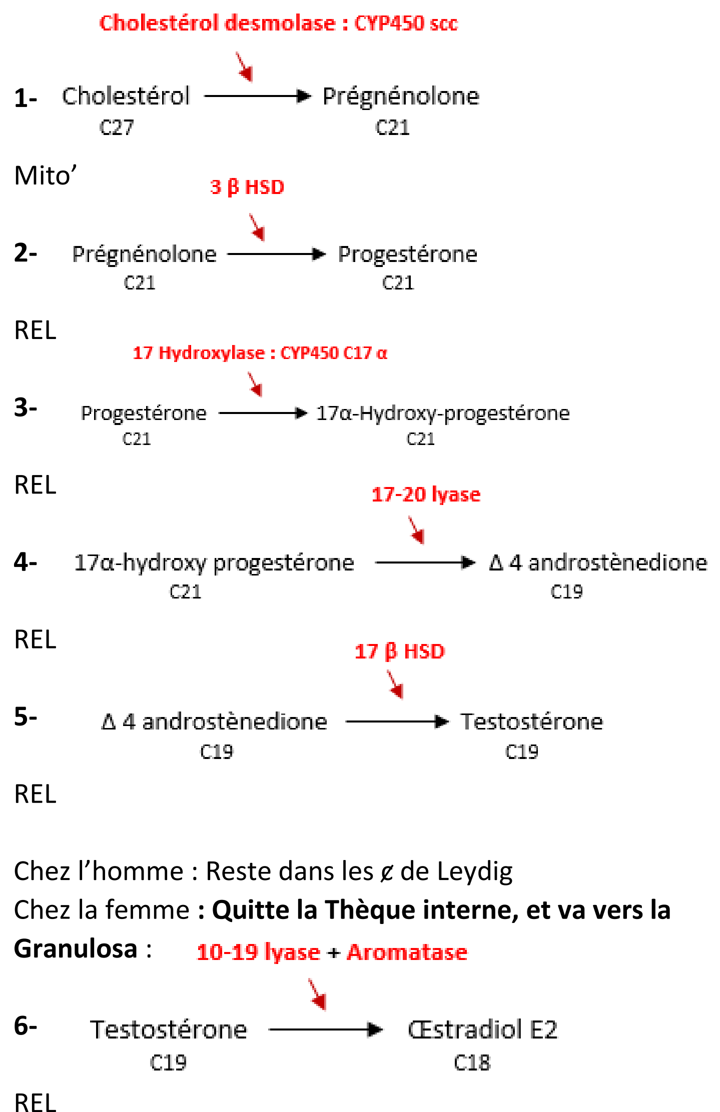
➢ Œstradiol E2

- La femme ∑ :

⇨ **Ovaire** : ȼ de la granulosa, corps jaune
⇨ **Placenta** après le 3ième mois

- Homme ∑ :

⇨ **Testicules** : ȼ de Leydig



Chez l'homme : Reste dans les ȼ de Leydig
Chez la femme **: Quitte la Thèque interne, et va vers la Granulosa** : **10-19 lyase + Aromatase**

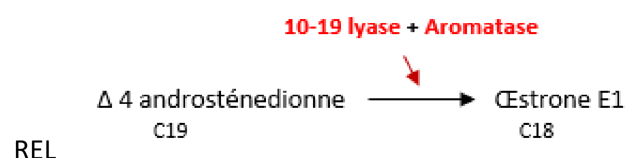
Aromatase : Formation du cycle aromatique

La 10-19 lyase : Se trouve

⇨ Chez la femme : Granulosa (**+Aromatase**)
⇨ Chez l'homme : ȼ de Leydig

En cas de 'problèmes' métabolique, la femme aura de la testostérone
Le spz **a besoin de l'œstrogène** : signe sexuel primaire
La testostérone -> signe sexuel secondaire

➢ Formation d'Œstrone E1 :

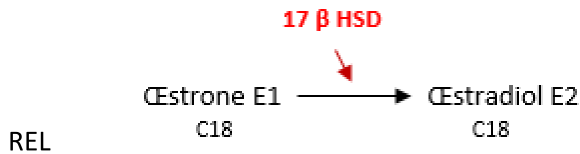


REL

Donc :

- *Œstradiol E2 ∑ à partir de la testostérone*
- *Œstrone E1 ∑ à partir de Δ-4 androstènedione*

➢ Formation de l'œstradiol E2 à partir de l'œstrone E1 :



REL

➢ Formation D'Œstriol :

Au cours de la grossesse, le **placenta** est la source principale d'œstrogènes, leur origine ovarienne étant négligeable :

Dans un premier temps : 17 Béta œstradiol à partir de la DHEA d'origine de la corticosurrénale de la mère

DHEA  17 Béta œstradiol

Dans un second temps, il produit de **l'Œstriol (E3)** à partir du cholestérol

R ! L'Estriol = c'est l'œstrogène du placenta seulement (N'existe pas chez l'homme)

A partir du 6ième mois :

- *Il produit de l'Œstriol E3 à partir du cholestérol :*

C'est pour ça qu'on ne demande pas le tôt de cholestérol chez la femme enceinte : Elle aura besoin de beaucoup d'hormones, donc le cholestérol ↗

L'hypercholestérolémie est donc transitoire

C- Progestérone :

Chez la femme : ∑ **corps jaune et placenta**

Le corps jaune à 2 enzymes : Desmolase et 3 β HSD

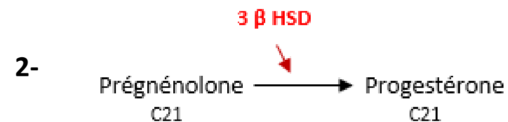
Il ne peut donc pas aller plus loin que la progestérone

1-



Mitochondrie

2-



REL

R ! :

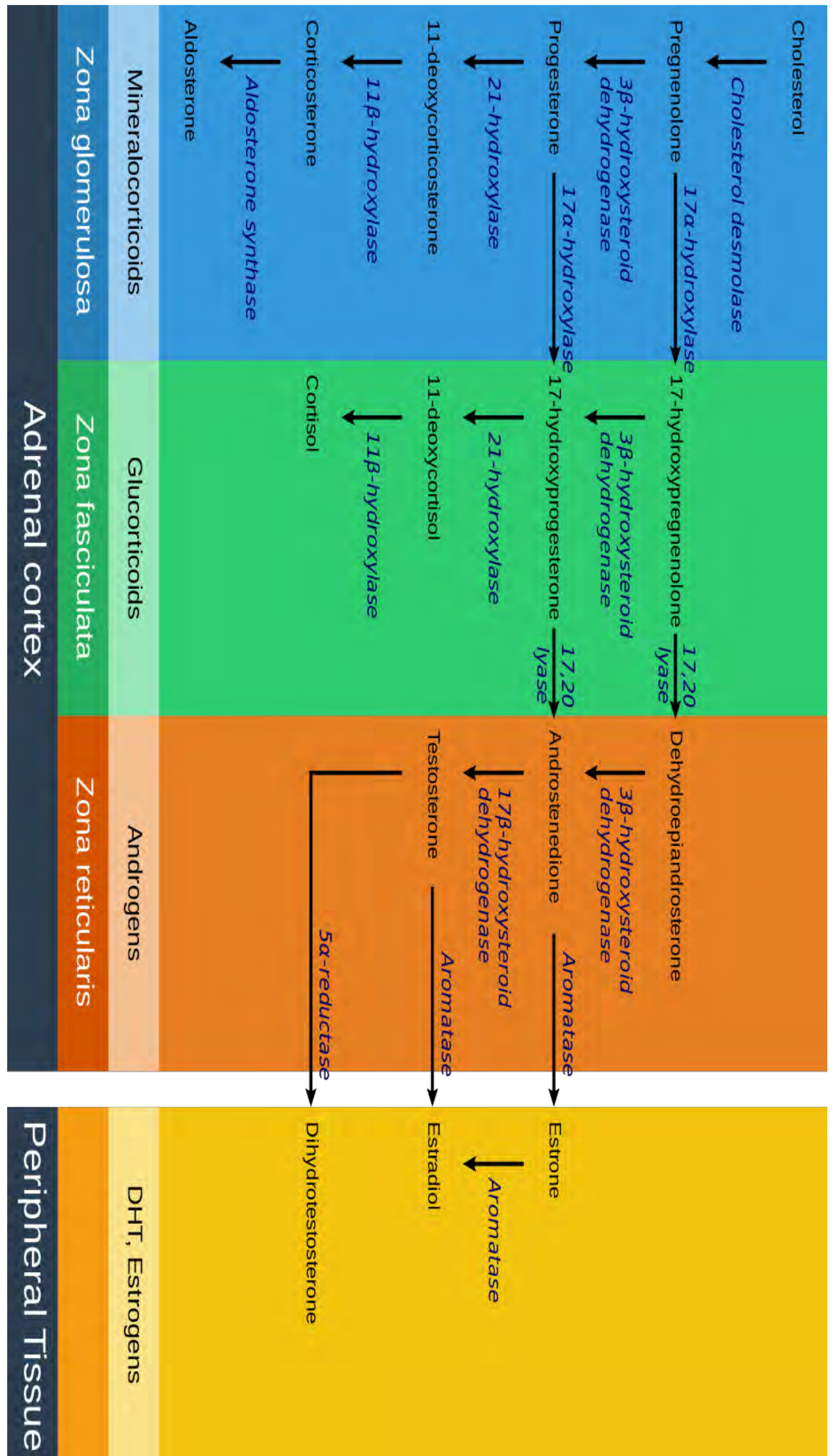
- Androgènes : DHEA, Androstènedione, testostérone : ce sont des précurseurs et **non des hormones**

- *La plus part des intermédiaire sont neurotoxiques : en cas de blocage, c'est le cerveau qui est le premier touché..*
- *Quand la double liaison change de place, c'est qu'on est passé par le progestérone*

**Isoenzyme 1 : thermorésistante*

*Les 3 autre : se dénature avec la chaleur**

Il n'y a pas de contacts entre les zones, chacune a son propre cholestérol..



IV- Transport des hormones stéroïdes

Nature non protéique (Ce sont des lipides) :
Doivent être transporté par des transporteurs de nature protéique afin de les rendre hydrosolubles

A- Transport de l'aldostérone :

Aldostérone faiblement associée :

- **Albumine** 60% transporteur non spécifique
  CBG (Transcortine) 20% *Cortisol Binding Globulin*
  c'est une : α 1 globuline ∑ par le foie

La liaison à la CBG est ↗ si le cortisol est bas :
La CBG à plus d'affinité pour le cortisol, donc si les 2 hormones sont équimolaires, la CBG va transporter le cortisol et non l'aldostérone

Seule La forme libre est active

B- Transport du cortisol :

90% Du cortisol est liée :

- A **l'albumine**
- A **la CBG (transcortine)**

5% du cortisol circule sous forme libre (forme active)

R ! Il y a des variations nycthémérales de la cortisolémie (rythme circadien) :

- ↗ le matin (7H)
- ↘ le soir

Quand quelqu'un est stressé : il est en hyperglycémie
Cortisol : hormone hyper hyperglycémiante

R ! CBG : Spécifique surtout de la progestérone mais transporte aussi l'aldostérone et le cortisol

C- Transport des hormones sexuelles :

Ils ont leurs propres transporteurs :

SHBG ou SBP *La Sex Hormone Binding Globulin*
Lie fortement (Par ordre décroissant d'affinité)

- Di-hydro testostérone
- Testostérone
- Œstradiol E2

V- Catabolisme des hormones stéroïdes

Subissent toutes un catabolisme important au niveau du foie :

- Réactions d'oxydo-réduction
- Sulfo et/ou de glycuro-conjugaison

⇨ Permettent à ces molécules insolubles dans l'eau de devenir **hydrophiles** et par conséquent de pouvoir être éliminées dans les urines (voie d'excrétion principale de ces Ĥ)

Le dosage d'une hormone dans les urines de 24h -> mesure la production de cette hormone au cours de l'ensemble du nycthémère

A- Excrétion urinaire d'aldostérone :

- 0,5% d'aldostérone libre
- 10% de 18 oxy-aldostérone
- 40% de tétra-hydro-aldostérone

B- Cortisol :

Dans le foie : Cortisol ⇄ Cortisone (11 β déshydrogénase)

Le cortisol et le cortisone ont une activité biologique pratiquement égale

Les 2 hormones subissent ensuite les mêmes hydrogénations : 1% de la cortisone et du cortisol est excrétée sous forme intacte dite libre = **cortisol libre urinaire** (CLU)

*Le cortisol plasmatique est instable tandis que le cortisol urinaire est **stable** (c'est pour ça qu'il est demandé aux patients lors des analyses)*

VI- Régulation :

1- Minéralocorticoïdes :

Aldostérone :

Contrôle la réabsorption du sodium au niveau de la partie distale des néphrons : **maintien du capital hydro-sodé**

Récepteur : Au niveau du **tube contourné distal cortical** (côté tube collecteur)

La régulation du sodium, entraine c'elle de l'eau ce qui induit la régulation de la PA

Remarque : La PA est contrôlé grâce :

- **ADH** : *Mouvements de l'eau uniquement*
- **Facteurs natriurétique ANP** : *Sodium uniquement*
- **L'aldostérone** *Les 2*

✓ ∑ de l'aldostérone :

Sous contrôle :

- Système **RAA (++)** *(Rénine-Angiotensine-Aldostérone)*
- **Potassium** (hyperkaliémie -> ↗ la ∑)

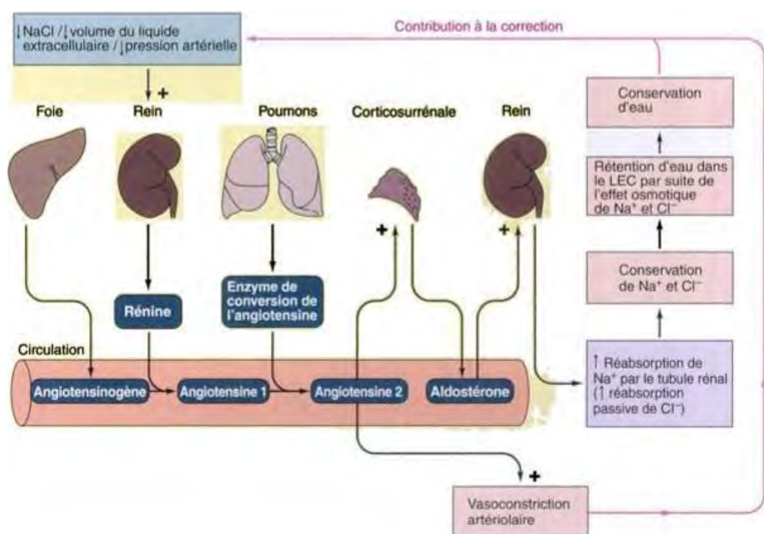
➢ Système RAA :

La rénine est une enzyme protéolytique *(qui hydrolyse)* rénal, ∑ et sécrétée par l'appareil **juxtaglomérulaire** en réponse à une

- Hypovolémie : ↘ d'eau
- ↘ $[Na^+]_{plasmatique}$: Hypotension : ↘ de la PA

⇨ *Lorsque l'hypotension est due à l'hypovolémie, elle est corrigée par l'aldostérone (dans le cas contraire, l'aldostérone n'intervient pas)*

- Stimulation des fibres nerveuses sympathiques



Remarque : l'enzyme de conversion : **Ubiquitaire**, mais il n'a que **l'iso-enzyme pulmonaire qui est active**

- Réponse précoce : **Angiotensine 2** vasoconstriction -> ↗ la PA
- Tardive : **∑ de l'aldostérone** *(par la stimulation de la zone glomérule)*
  Son action sur les R-nucléaires induit :

⇨ Réponse précoce :

➢ ↗ la réabsorption du sodium :

- Transcription d'une **sérine/thréonine kinase SgK1** : stimule la localisation mb^aire^ du canal Na apical : **Transcription d'un canal sodium apical**

⇨ Réponse tardive :

➢ ↗ la réabsorption du sodium :

- **L'aldostérone** va directement favoriser la ∑ de canaux sodiques
- Active la transcription de la Na^+-K^+-ATPase basolatérale *(Sortie basale de 3 Na^+ contre l'entré basale de 2 K^+)*

➢ ↗ la sécrétion urinaire de potassium

- Stimule les cana potassique

Donc : elle réabsorbe le sodium (et donc l'eau, et excrète le K^+) des urines jusqu'à la circulation sanguine :

- Hype-natrémiante
- Hypo-kaliémiante

Rappel : 2 types de récepteurs :

- *Fixation de l'hormone sans dimèrisation du R*
- *Les R-H stéroïdes : subissent une **dimèrisation** :*
  2 x monomère identique (homodimère) pour la même hormones -> amplification du signal : duplique la voie de signalisation : Une hormone -> 1 million de canaux sodiques..

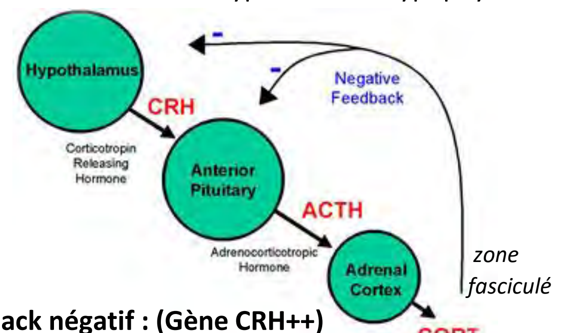
→ Les récepteurs :
Nucléaire : **Homodimère**, se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses : **MRE** **M**inéralocorticoid **R**esponsive **E**lements

Il n'y a pas de feedback négatif :
Aldostérone : Processus pathologique : Son action persiste jusqu'à la disparition de la pathologie

2- Glucocorticoïdes :

Cortisol :

Sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire :



Feed back négatif : (Gène CRH++)
Processus physiologique : lorsque l'organisme obtient le produit qu'il cherche, il inhibe..

C'est pour ça qu'après 5j de corticoïdes, l'arrêt du traitement doit être progressif pour ne pas tomber en déficit (une sorte de rééducation de la glande surrénal qui n'était plus sollicitée)

La ∑ du cortisol suit un rythme nycthéméral :

Pic Maximum 6H et 9H juste avant le réveille
2ième PIC : 15H et 17H
Le cortisol favorise la concentration..

Faible entre 22h et 2h du matin
La fièvre et la toux sont exagérées pendant cette période

Effets métabolique :

⇨ Protéolyse musculaire :

C'est pour ça que la « méga-masse » contient des corticoïdes : la protéolyse ↗ le volume du muscle, à l'arrêt : lyse musculaire..
Lorsque le muscle à trop été sollicité (musculation..) : concert musculaire et déplétion calcique (carries..)

⇨ Lipolyse adipocytaire

⇨ Néoglucogenèse et glycogénogénèse

Ĥ hypoglycémiante : La seule : l'insuline
Ĥ hyperglycémiante : Glucagon, TCH, cortisol, GH, adrénaline
C'est pour ça que l'hypo' est rarement dû à l'insuline, mais aux hormones hyper : L'Algérie, est une zone de maladie accru en thyroïde (il y'a destruction des ȼ de la thyroïde) : La TCH sera donc la première vérifiée..

Hydro-électrolytique :

⇨ Rétention sodée

Stockage du sodium dans les t.conjonctifs (derme++) -> l'eau ↗ (infiltration) -> œdème

C'est pour ça qu'on doit prendre un régime sans sel en cas de prise de corticoïdes..

Aussi :

-Le cortisol peut se fixer sur le R à l'aldostérone : Il y 'a alors compétition entre les 2 Ĥ : Le cortisol peut avoir le même effet que l'aldostérone si sa concentration est plus ↗
-Lors de brise de corticoïdes, il peut y avoir stimulation de la zone glomérulée (??) => Sécrétion d'aldostérone
- l'ACTH stimule faiblement la zone glomérulée => Sécrétion d'aldostérone

Effets osseux :

⇨ Stimule la résorption osseuse : Hypercalcémie

Dans le corps, il y'a équilibre entre l'ostéo-formation et l'ostéo-résorption assuré par : V_D
Déséquilibre : œstrogène, cortisol cause un déséquilibre entre les 2 phénomènes :

- Ménopause chez la femme et l'andropause chez l'homme : les os aurons des lacunes (il y'a plus de résorption que de formation)

Effet anti-inflammatoire, antiallergique, immunosuppresseur *(c'est ce qu'on donne aux personnes greffés : Ex : un transplanté rénale devra prendre 12 comprimés de cortisol 1mg /j pendant toute sa vie..)*

→ Les récepteurs :

Nucléaire : **Homodimère**, se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses : **GRE**
Glucocorticoid **R**esponsive **E**lements

3- Androgènes :

Androgènes surrénaliens (testostérone) :

Ce sont **des précurseurs (pro-H)**, qui **n'ont pas de récepteurs propres**

- Différenciation sexuelle et reproduction chez l'homme
- Croissante et maturation chez la femme

Androgènes testiculaires :

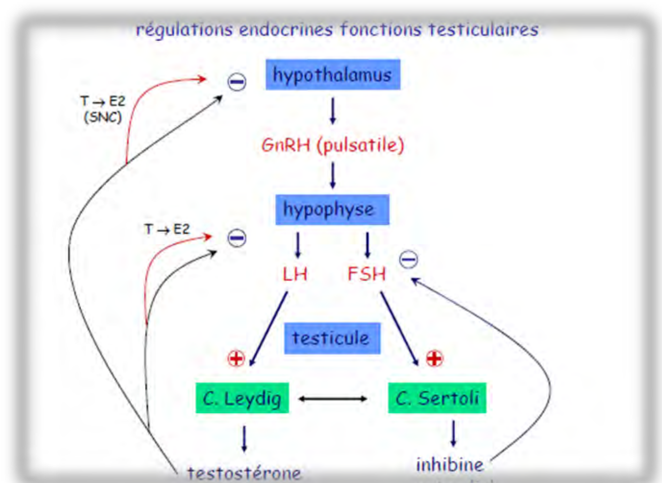
Les testicules ont deux fonctions :

- Endocrines : ∑ de **testostérone ȼ de Leydig**
- Exocrines : **Spermatogénèse** (ȼ de Sertoli et ȼ germinale)

La testostérone : formation de spz, mais c'est grâce aux œstrogènes qu'ils deviennent mobiles

Les testicules dépendent :

⇨ **LH** : -> ȼ de Leydig : **↗ l'activité de la P450scc** -> favorise la ∑ de la testostérone
⇨ **FSH** : -> ȼ de Sertoli : ↗ la sécrétion de l'**ABP** (sous famille des SBP) => **Transport** de la testostérone :
Des ȼ de Leydig vers les ȼ de Sertoli



Feed back négatif :

Processus physiologique : lorsque l'organisme obtient le produit qu'il cherche, il inhibe..

La testostérone a plusieurs Rôles :

Rôle embryologique :

⇨ Structure interne : Testostérone :

Testostérone l'emporte :

Ça se passe chez le mâle :

Il y a activation de la testostérone au niveau du foie de la mère

- Développement des canaux de Wolff

C'est ce qui nous permet de déterminer le sexe d'un fœtus

Facteur antimüllérien (AMH, non stéroïde) l'emporte :

Ça se passe chez la femelle :

- Dégénérescence des canaux de Muller

Remarque :

Pendant la vie fœtale, la testostérone est considérée comme une Ĥ, au-delà, la testostérone est une pro-H

⇨ Structure externe : Di-hydro-testostérone :

- Allongement du pénis (clitoris chez la femme)
- Formation des sinus urogénital (vulve)
- Formation du scrotum et descente des testicules

Cryptorchidie: Défaut de migration des testicules de l'abdomen vers le scrotum

- Prostate

Rôle post embryonnaire :

- Stimulation de la spermatogenèse
- Développement des caractères sexuelles primaires (app génital) ; différenciation sexuelle du cerveau et libido (homme et femme)

C'est pour ça que la femme a besoin de préliminaire contrairement à l'homme
Lors de l'accouplement : L'homme ne pensera qu'à l'acte, la femme par contre : Est ce qu'il m'aime.. Est ce qu'il pense à moi..

- Croissance et arrêt de la croissance (23ans)
- Caractéristique sexuels secondaires :
  - Pilosité, raucité de la voix, silhouette

Hyper Hirsutisme => dosage de la testostérone

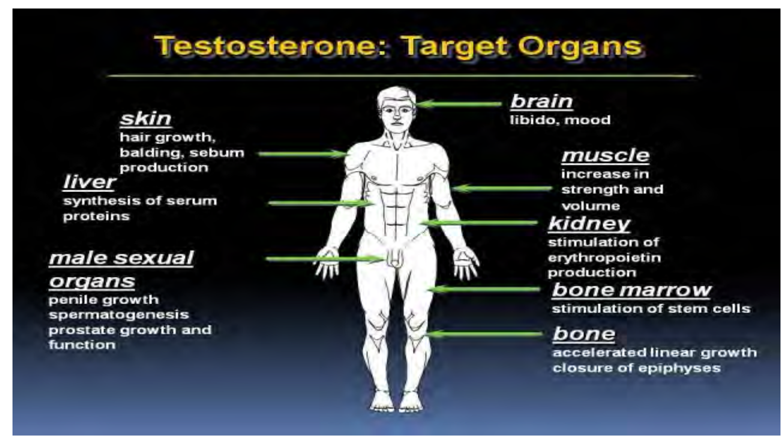
  - Taille et masse musculaire plus développé

Il est impossible pour une femme d'avoir une masse musculaire ↗ par rapport à l'homme (sauf si elle se dope a la testostérone)

Insuffisance en testostérone : hypogonadisme : se voit à la taille du pénis

- *Primaire : qui se corrige*
- *Secondaire : blocage enzymatiques..*

Hypo-testo' -> Andropause (ostéoporose)



R !
L'effet de la testostérone sur l'os, muscle.. : grâce à la testostérone surrénalienne
La testostérone testiculaire n'a que des effets au niveau des testicules

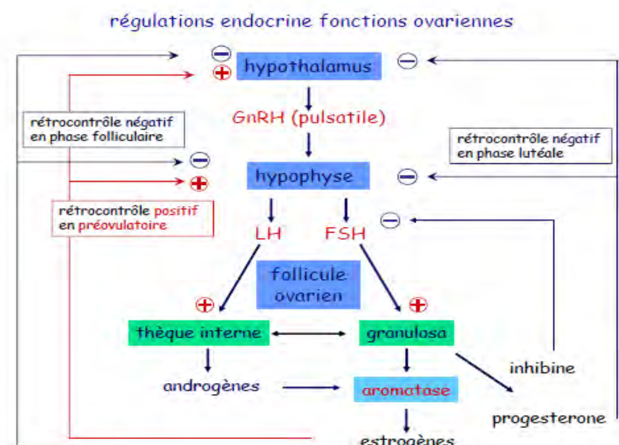
→ Les récepteurs :

Nucléaire : **Homodimère**, se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses : **ARE**
Androgen **R**esponsive **E**lements

4- Les œstrogènes :

- Différenciation sexuelle et reproduction chez la femme
- Croissance et maturation (homme et femme)

C'est les œstrogènes qui prennent le relais de la testo' pour la croissance chez la femme



- **LH** : -> Thèque interne ↗ **CYP450scc** -> favorise la ∑ de la testostérone
- **FSH** : -> Granulosa : Stimule **l'aromatase** : transformation de la testo' en œstrogènes

⇨ La ∑ d'œstradiol : Commence dans la thèque interne et se termine dans la granulosa

Remarque :

LH garde le même effet que ça soit chez l'homme ou chez la femme : CYP450 : ∑ de testostérone

Feed back négative FBN **:** si il y'a une faible (ou moyenne) quantité d'œstrogènes
Feed back positive FBP **:** si il y 'a hyper production d'œstrogènes

Actions de LH :

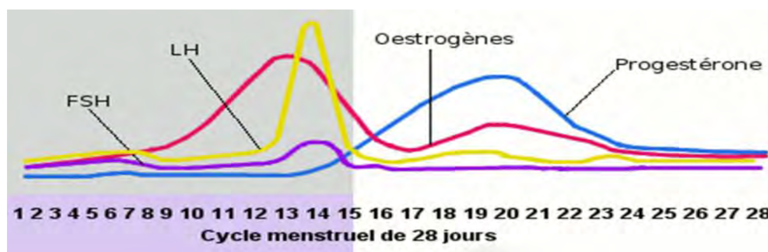
- Stimule le transport du cholestérol vers la mito (effet rapide)
- ↗ les Récepteurs-LDL (membrane ȼ de la thèque interne) et internalisation
- Stimule l'expression et l'activité des enzymes de la stéroïdogenèse : CYP450scc, CYP450 C17α (effets lents)

Actions de la FSH :

- Active l'expression et l'activité de la CYP450 **aromatase** au niveau de la granulosa

➢ **Le cycle mensuel :**

Les quantités de LH et FSH sont pratiquement égale à l'état basal, ce qui n'est pas le cas pendant le cycle :



La durée moyenne d'un cycle : **28J** :
Si < 24j cycle court
Si >24j cycle long

Le cycle est divisé en 3 :

I- Phase folliculaire : 0-10 : 1[ière] partie :

- Hypersécrétion de GnRH, FSH, LH (par la thèque interne et granulosa)

⇨ ↗ de la ∑ d'œstradiol et ↗ du FSH-R dans la granulosa

L'E2 reste en faible quantité : donc **FBN**

Sécrétion minime d'LH et d'FSH -> feedback négative : c'est un freinage : pour permettre la bonne formation du follicule

II- Phase folliculaire : 10-16 : 2[ième] partie (ou phase ovulatoire) :

- ↗ de la ∑ d'œstradiol et ↗ du FSH-R granulosa

(Devient plus sensible à la FSH)

- Le pic d'œstrogène => **FBP** sur GnRH et FSH et LH => **Ovulation**

Le pic de la LH > au pic de la FSH, sinon : pathologie : Dystrophie ovarienne : follicules immatures

- Notion de pilules micro-dosé : ↗ le feed back négative (donne le temps au follicule d'être mature)
- Pilules macro-dosé : si il y'a problème de feed back positive

III- Phase lutéale : 16-28

- Transformation du follicule rompu en corps jaune
- Thèque interne : ↘ de LH-R
  Corps jaune ↗ LH-R et ↘ des FSH-R =>
  ∑ de la progestérone
- Le pic de progestérone -> Par **FBN** -> ↘ de la GnHR et de la LH -> Effondrement des œstrogènes et des progestérones
- Apoptose des ȼ de l'endomètre

⇨ Elimination par menstruation

Les quelques ȼ de la granulosa : continuent à donner des œstrogènes

⇨ *L'œstrogène : maturité du follicule*
⇨ *Progestérone : nidation*

En gros :

- ∑ de E2 (commence par la thèque et se termine dans la granulosa)
- La LH active la P450, FSH active l'aromatase
- La concentration des LH-R et de FSH-R varie au cour du cycle :
  - Phase folliculaire : LH-R thèque interne, FSH-R granulosa

C'est pour ça qu'il y'a des œstrogènes au début du cycle

  - Phase lutéinique : LH-R : prépondérant :

On ne peut pas ∑ les œstrogènes : c'est pour ça qu'il y'a la progestérone à la fin du cycle

- L'œstradiol exècre un feed back négative à faible et moyenne dose sur la GnRH et la FSH, et exerce un feed back positive à forte dose

Remarque :

Après 22j : il n'y aura plus de fécondation : ↘ de la progestérone
L'ovulation est max' : entre 10[ième] et 16[ième] et un peu moins entre le 16[ième] et 22[ième]

→ Les récepteurs :

Nucléaire : **Homodimère**, se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses : **ERE**
Estrogene **R**esponsive **E**lements

Progestérone :

→ Les récepteurs :

Nucléaire : **Homodimère**, se fixe à l'ADN au niveau des éléments de réponses : **PRE**
Progesteron **R**esponsive **E**lements

VII- Les neuro-stéroïdes

Stéroïdes neuro-actif

Ce sont :

- Ĥ stéroïdes ∑ de novo au niveau du cerveau (ȼ **gliales+++,** neurones)
- Ĥ stéroïdes issues de la circulation sanguine qui subissent des conversions au niveau du cerveau

La différence entre les Ĥ stéroïdes et les neuro-stéroïdes : Les neuro-stéroïdes :

- S/f réduite (n'ont pas les doubles liaisons)
- S/f sulfaté
- + d'OH

Rôle :

Modifie le fonctionnement neuronal :

- Grâce à des canaux ioniques ligand dépendant ou autres récepteur exprimé à la surface ȼair

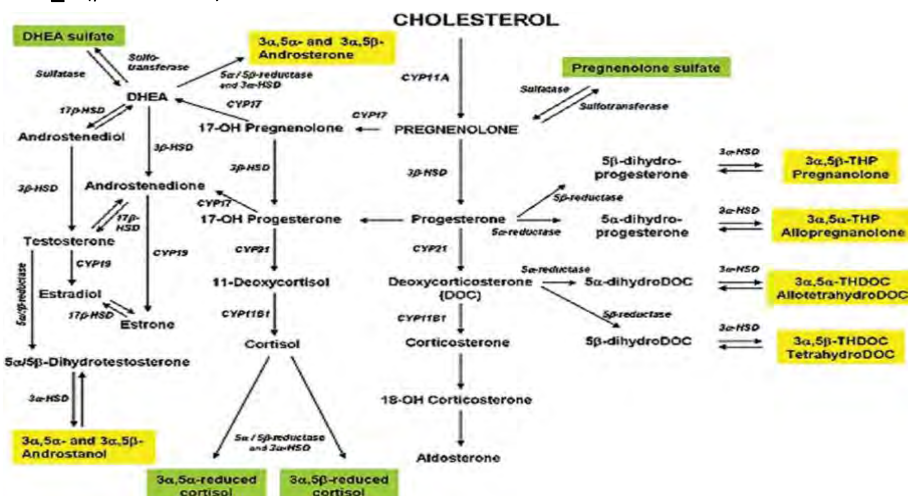
Stimulation des canaux ioniques (calciques, sodiques, potassiques, chloriques : Pas pour le magnésium : Il est considéré comme une hormone..)

- Modification de l'expression génique grâce à des récepteurs nucléaire

Les principales enzymes intervenant dans leurs ∑ :

- **Sulfo-transferase et Sulfatase**
- **3-α HSD** *hydroxy steroide deshydrogenase*
- **5-α réductase et 5-β réductase**

∑ : *(pas à retenir)*



Neuro-stéroïdes activateur de la transmission neuronal : Vert
Neuro-stéroïdes inhibiteur de la transmission neuronal : Jaune

Neuro-stéroïdes activateur de la transmission neuronal :

L'ester sulfate de la pregnenolone	**PREGNENOLONE S**
L'ester sulfate du DHEA	**DHEAS**
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- du cortisol	**3α,5α-reduced cortisol**
	3α,5β-reduced cortisol

Neuro-stéroïdes inhibiteur de la transmission neuronal :

les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la progesterone	**3α,5α- tetrahydroprogesterone (Allopregnanolone)**
	3α,5β- tetrahydroprogesterone (pregnanolone)
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la deoxycorticosterone	**3α,5α- tetrahydrodesoxycorticosterone (allotetraDOC)**
	3α,5β- tetrahydrodesoxycorticosterone (tetraDOC)
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la dehydroepiandrosterone (DHEA)	**3α, 5α- androsterone**
	3α,5β-androsterone
les dérivés réduit 3α,5α- et 3α, 5β- de la testosterone	**3α, 5α-androstanol**
	3α,5β-androstanol